 doi 10.3969/j.issn.1674-4500.2016.03.09 分子影像学杂志2016年第39卷第3期

临床研究

慢性阻塞性肺疾病患者营养状态与血浆生长素释放肽水平的相关性

张秀珍,罗健平,黄景培,黄小杏,何润文
广东省江门市新会区第二人民医院,广东 江门 529100

摘要:目的 了解慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血浆生长素释放肽(Ghrelin)水平及其营养不良和疾病严重程度之间的关系。**方法** 采用放射免疫法测定80例稳定期COPD患者(分营养不良COPD组42例,非营养不良COPD组38例)及32例健康对照者血浆Ghrelin水平。酶联免疫吸附试验法测定肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β,并测定身高体质量指数、三头肌皮肤皱厚度、上臂中部臂围、血清白蛋白。计算分析血浆Ghrelin水平与营养参数、细胞因子的关系。**结果** 营养不良COPD组血浆Ghrelin水平显著高于健康对照组及非营养不良COPD组(P<0.01),营养不良COPD组细胞因子水平显著高于健康对照组及非营养不良COPD组(P<0.01)。血浆Ghrelin水平与绝大多数营养参数呈负相关(P<0.01)。血浆Ghrelin水平与细胞因子水平呈正相关。但无统计学意义(P>0.05)。**结论** COPD患者Ghrelin水平升高;病情越重,营养状况越差,Ghrelin水平越高,炎症反应越严重。
关键词:慢性阻塞性肺疾病;血浆生长素释放肽;营养不良;肿瘤坏死因子-α;白细胞介素-1β

Relationship between nutrition state of chronic obstructive pulmonary disease patients and the plasma level of growth hormone releasing peptide

ZHANG Xiuzhen, LUO Jianping, HUANG Jingpei, HUANG Xiaoping, HE Runwen
The second people's Hospital of Xinhui district, Jiangmen 529100, China

Abstract: Objective To understand the relationship of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) between plasma Ghrelin level , degree of malnutrition and severity of disease. **Methods** Test plasma Ghrelin level of 80 COPD patients of stable stage were divided into malnutrition group 42 cases and normal nutrition group 38 cases and 32 healthy controllers were analysed by the method of radioimmunoassay. Enzyme-linked immunosorbent assay method was used to test tumor necrosis factor-1, Leukocyte interleukin-1, and bioelectrical impedance was used to test body adipose composition analysis. Body mass index, triceps skin fold thickness ,middle arm circumference and serum albumin were tested. The relationship of plasma Ghrelin level, nutrition and cytokines were analysed. **Results** The plasma Ghrelin of malnutrition COPD group was higher than that of normal nutrition group and healthy controls(P<0.01), so was to the cytokines level(P<0.01). The plasma Ghrelin level was negatively related to most nutritional index(P<0.01), and positively related to the level of cytokines without significant statistical meaning(P>0.05). **Conclusion** The higher level of Ghrelin of COPD patients, the more severe the patient was and the worse nutrition with more severer inflammation response.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease; ghrelin; malnutrition; TNF-1; LI-1

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是由于吸烟或吸人有害气体及颗粒,引起肺部炎症反应,蛋白酶—抗胰蛋白酶失衡和氧化应激,临床上表现为不完全可逆的气流受限。除了典型的肺部病理和病理生理改变外,COPD还存在肺外表现,包括全身炎症反应,体质量下降,人体组成改变和骨骼肌功能障碍等。这些全身效应加重了COPD患者的活动受限[1]。约25%~60%COPD患者存在营养不良,营养不良是COPD预后不良的独立危险因素[2]。生长素释放肽(Ghrelin)是起源于胃的脑肠多肽,主要促进食欲与能量正平衡[3]。近年来发现国内外有关于Ghrelin与COPD的相关报道[4-5],但Ghrelin与COPD患者营养不良的关系目前还不清楚。本研究观察COPD患者血浆Ghrelin水平与营养不良指标,细胞因子和疾病严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

COPD组稳定期COPD组80例。符合《慢性阻塞性肺疾病指南》诊断标准:吸入沙丁胺醇400 μg后,FEV_1<80%,FEV_1/FVC<70%[1]。3月之内无急性加重、

收稿日期:2016-05-16
作者简介:张秀珍,本科,副主任医师,E-mail: 18028677813@163.com

呼吸困难,咳嗽咳痰症状稳定;男45例,年龄68±8.7岁,女35例,年龄66±10.9岁。健康对照组资料共32例,身体健康,否认呼吸系统疾病,来源于我院职工,肺功能在正常范围。

纳入标准:(1)体质量指数(BMI)<20;(2)血清白蛋白<35 g/L两项者归入COPD营养不良组,其余归入COPD非营养不良组。排除标准:可能影响激素水平或炎症水平因素,包括口服糖皮质激素,急性感染,肝肾功能不全,高血压,冠心病,慢性左心衰,胃肠道疾病,恶性肿瘤,代谢性疾病如糖尿病,甲亢,近期手术。

1.2 方法

1.2.1 营养指标的测定 参考文献[2]方法测定反映营养状况的人体测量指标:身高、体质量,TSF、MAC,计算BMI。

1.2.2 Ghrelin、TNF-α、IL-Iβ的测定 空腹10~12 h后上午8:00~9:00抽取静脉血9 mL,EDTA抗凝,离心分离血浆,−20 ℃冻存待测。用放射免疫法检测总Ghrelin,ELISA测定TNF-α、IL-1β,

1.3 统计学处理

检测数据以均数±标准差表示。使用SPSSl6.0软件进行统计学处理。不符合正态分布资料用中位数表示,并且取自然对数后进行统计,组间比较采用*t*检验。相关分析用直线相关分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组之间营养指标的比较

营养不良COPD组与非营养不良COPD组及健康对照组相比。年龄性别无统计学差异。BMI、TSF、MAC、ALB均有统计学意义(*P*<0.05))。非营养不良COPD组与健康对照组相比。年龄性别无统计学差异。BMI、TSF、MAC、ALB无统计学意义(表1)。

表1 两组COPD患者与对照组之间各项指标的比较($\bar{x}$±s)

指标	*n*	BMI(kg/m²)	三头肌皮肤皱厚度(mm)	上臂中部臂围(cm)
COPD组	80	21.80±3.1	12.89±5.64	24.12±4.55
营养不良COPD组	42	19.20±4.1*#	11.54±6.87*#	22.15±6.52*#
非营养不良COPD组	38	22.10±3.8	14.24±5.69	25.74±3 .71
健康对照组	32	23.14±2.7	15.38±4.82	26.51±6.19

*P<0.05 *vs* 健康对照组;#P<0.05 *vs* 非营养不良COPD组.

2.2 各组之间炎症因子的比较

营养不良COPD组与非营养不良COPD组及健康对照组相比,TNF-α、IL-lβ浓度高于非营养不良COPD组及健康对照组,有统计学意义(*P*<0.05)。非营养不良COPD组TNF-α、IL-lβ浓度高于健康对照组,有统计学意义(*P*<0.05,表2)。

表2 两组COPD患者与对照组之间炎症因子的比较

指标	*n*	白蛋白(g/L)	肿瘤坏死因子-α(pg/mL)	白细胞介素-lβ(pg/mL)	血浆总生长素	释放肽(pg/mL)
COPD组	80	36.17±4.05	1.48±0.56	2.14±0.47	902.67	711. 49~1126.05
营养不良COPD组	42	30.00±4.34*#	l.53±0.68*#	2.35±0.26*#	l054.32*#	856.56~2 383.79
非营养不良COPD组	38	39.23±3.55	1.36±0.37*	1.97±0.25*	753.14	650.58~941 .37
健康对照组	32	41.39±5.47	1.25±0.11	1.76±0.53	784.45	676.92~956.45

*P<0.05 *vs* 健康对照组;#P<0.05 *vs* 非营养不良COPD组.

2.3 各组之间Ghrelin的比较

营养不良COPD患者血浆Ghrelin水平显著高于非营养不良COPD患者及健康者(*P*<0.05)。非营养不良COPD组患者血浆Ghrelin水平与健康者之间无明显差异(*P*>0.05,表1)。

2.4 血浆Ghrelin与营养指标、炎症因子的相关性分析

COPD组血浆Ghrelin水平经对数处理后与BMI、TSF、MAC、ALB呈负相关. 有明显统计学意义(*P*<0.01),COPD组血浆Ghrelin水平与TNF-α、IL-1β呈正相关,但未达到统计学意义(*P*>0.05)。对照组血浆Ghrelin水平与BMI、TSF、MAC、ALB、TNF-α、IL-1β无显著相关性(表3)。

表3 血浆ghrelin浓度与营养参数TNF-α、IL-1β的相关分析

	COPD组		健康对照组	
	r	P	r	P
BMI(kg/m²)	-0.527	<0.01	0.027	>0.05
三头肌皮肤皱厚(mm)	-0.468	<0.01	0.136	>0.05
上臂中部臂围(cm)	-0.476	<0.0l	0.145	>0.05
白蛋白(g/L)	-0.432	<0.01	0.023	>0.05
肿瘤坏死因子-α(pg/mL)	0.411	>0.05	0.051	>0.05
白细胞介索-lβ(pg/mL)	0.524	>0.05	0.109	>0.05

2.5 两组COPD血浆Ghrelin水平与营养指标、炎症因子的相关性分析

营养不良COPD患者血浆Ghrelin水平与BMl、TSF、MAC、ALB呈负相关(P<0.01),与TNF-α、IL-1β正相关,但未达到统计学显著水平。非营养不良COPD组血浆Ghrelin水平经对数处理后与BMI呈负相关(P<0.01),与TSF、MAC、ALB、没显著相关性。TNF-α、IL-1β正相关,但未达到统计学显著水平(表4)。

表4 两组COPD血浆9 hrelin浓度与营养参数TNF-α、IL-1β的相关分析

组别	营养不良COPD组		非营养不良COPD组	
	r	P	r	P
BMI(kg/m²)	-0.524	<0.01	-0.516	<0.0l
三头肌皮肤皱厚度(mm)	-0.528	<0.01	-0.466	>0.05
上臂中部臂围(cm)	-0.676	<0.01	-0.155	>0.05
白蛋白(g/L)	-0.723	<0.01	-0.067	>0.05
肿瘤坏死因子-α(pg/mL)	0.471	>0.05	0.324	>0.05
白细胞介索一lβ(pg/mL)	0.536	>0.05	-0.509	>0.05

3 讨论

COPD患者的营养状况日益受到人们的关注. 当COPD患者合并营养不良,直接地影响其预后,是独立于肺功能的重要预后指标之一[2]。COPD患者体质量下降的确切机制并不清楚,研究证实COPD患者能量消耗增加,基础代谢增加。COPD患者在营养不良,全身炎症反应,氧化应激,组织低氧,骨骼肌凋亡,激素及生长因子异常等因素协同作用下,蛋白质失衡,从而发生骨骼肌功能障碍,肺功能及活动耐力下降。

细胞因子与COPD营养不良的关系随着研究的深入,COPD的发病机制从肺组织局部炎症进入到全身炎症反应,IL-α,TNF-α等细胞因子表达异常对COPD的发病有重要影响,细胞因子不仅导致气道炎症,肺功能减损。近来研究[9]发现在COPD患者存在全身炎症反应,已证明TNF-α导致营养不良,与COPD能量代谢异常有关。与它的慢性感染及慢性缺氧有关[2]。IL-α是一个多功能的促炎症细胞因子家族。体外注射重组IL-1β可以导致健康动物厌食,体质量减轻和恶液质[7]。1L-1β均与BMI等主要营养参数呈负相关导致机体的系统性炎症反应[8]。本研究表明COPD患者TNF-α、IL-1β水平高于对照组,并且营养不良COPD患者和非营养不良COPD患者相比,增高更明显,这提示COPD全身炎症与功能性呼吸困难有关,并且可能与COPD低体质量有关。

Ghrelin是由胃底部的嗜铬细胞产生的多肽,Ghrelin是第一个被证实具有刺激摄食和维持能量正平衡作用的循环激素[3]。给予大鼠生长索释放肽后可导致其体质量增加[9],而Ghrelin受体拮抗剂则减少摄食并使其体质量降低。在多种疾病的恶液质状态下血浆Ghrelin水平升高[10-11]。我们的结果显示:营养不良COPD组血浆Ghrelin水平与非营养不良COPD组和对照组相比升高。总Ghrelin主要受身体测量指标BMl、TSF、MAC、ALB影响,两者呈负相关。这个结果更支持Hoh[4]的研究结果,在慢性衰竭合并营养不良状态下。血浆Ghrelin水平升高。从而促进食欲维持能量正平衡。这可能是机体对于营养不良的一种生理代偿机制。本研究与Luo[5]的研究结果相反,这种差异可能由以下原因引起:一是本研究包括了吸烟者,而的研究排除了吸烟者,吸烟可以显著增加血浆Ghrelin的水平[12]。二是本研究将COPD患者分出营养不良和非营养不良组,Luo等研究的COPD患者没有进行细分。三是血浆Ghrelin有辛酰化与非辛酰化两种,非辛酰化认为是无功能受体,不具

有促进GH分泌的作用。目前研究有生物活性作用的是辛酰化Ghrelin[13],辛酰化Ghrelin水平增高,血浆总Ghrelin随之增高。

目前认为Ghrelin与炎症密切相关,Ghrelin除了作为一种内分泌激素,参与了COPD的营养调节,还可能作为一种抗炎介质参与COPD的全身反应。Ghrelin抑制内皮细胞释放炎症因子,并且抑制NF-KB的激活[14]。在动物模型中,Ghrelin能抑制CLP大鼠炎症因子释放,减轻肺水肿[15]。另有研究[16]发现IL-B处理后的小鼠血Ghrelin水平下降,外周使用Ghrelin可以阻断IL-B导致的厌食和体质量下降。本研究中发现Ghrelin和炎症因子TNF-α、IL-B呈正相关,但是没有统计学意义,提示COPD全身炎症反应增加可能受Ghrelin抑制,但关系不明确,有待进一步研究。

本研究结果表明,COPD患者生长素释放肽水平升高;病情越重,营养状况越差,Ghrelin水平越高,炎症反应越严重。Ghrelin对COPD患者有着重要的病理生理作用。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 30(1): 640-1.

[2] 施劲东, 邓星奇. 高育瑶血清瘦素在慢性阻塞性肺疾病患者营养不良发生中的意义[J]. 国外医学:呼吸系统分册, 2013, 25(增刊): 3-10.

[3] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al.Ghrelin is agrowth-holi%lone releasing aeylated peptide from stomach[J]. Nature, 2008, 402(62): 656-60.

[4] Hoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, et al .Elevated plasma ghrelinlever in ungenveiht patients with chronfo obstnctive pulmonarydisease [J]. Am J Respir Crlt Cear Med, 2012, 170(8): 879-82.

[5] Luo FM, Liu XJ, Li SQ, et al. Circulating ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutrition, 2005, 21(7/8): 793-8.

[6] Bames P J .The cytokine network in COPD[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 19(6): 432-5.

[7] Gonzalez PV, Cragnolini AB, Schioth HB,et al. Interleukin-1 beta-induced anorexia is reversed by ghrelin[J]. Peptides, 2006, 27 (12): 3220-5.

[8] 贺丽雅, 杨爱民, 刘 豹, 等. IL-8、IL-1β、TNF-α水平在COPD发病中意义的探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(5): 392-4.

[9] Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice[J]. Gut, 2003, 52 (7): 947-52.

[10] Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors [J]. Circulation, 2001, 104(17): 2034-8.

[11] Fagerberg B, Hultén LM, Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study[J]. Metabolism, 2003, 52(11): 1460-3.

[12] Cassoni P, Ghé C, Marrocco T, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines[J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150(2): 173-84.

[13]Rongqian WU,Wei FD . Ghrelin attenuates sepsis-induce acute lung injury and mortality in rats[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 176(8): 51-2.

[14] ShimizuY, nagayaN, isobe T, et al. Inereassed plasma ghrelin-levelinfang cancer cachexia[J]. Clin Cancer Res, 2012(9): 774-8.

[15] Li WG, Ga D, Liu X. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB activation in human endothelial cells[J]. Circulation, 2008, 109(18): 2221-6.

[16] Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin [J]. Gastroenterology, 2001, 120(2): 337-45.